



(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 114 621** ⁽¹³⁾ **C1**
(51) МПК⁶ **A 61 K 31/56, 31/40, 31/405**

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

(21), (22) Заявка: 4742272/14, 22.03.1988

(30) Приоритет: 23.03.1987 US 029229

(46) Дата публикации: 10.07.1998

(56) Ссылки: US, патент, 4628051, кл. А 61 К 31/56, 1987. Машковский М.Д. Лекарственные средства. Ч.1. - М.: Медицина, 1987, с.594 и 595.

(86) Заявка РСТ:
US 88/00971 (22.03.88)

(71) Заявитель:
Эпплайд Медикал Рисерч, Лтд. (US)

(72) Изобретатель: Майкл Кохен (NL)

(73) Патентообладатель:
Эпплайд Медикал Рисерч, Лтд. (US)

(54) КОМПОЗИЦИИ И СПОСОБ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ ЗАЧАТИЯ

(57) Реферат:

Использование: изобретение относится к медицине и касается способа ингибирования овуляции у женщин. Технический результат: изобретение обеспечивает эффективное ингибирование овуляции без риска возникновения отрицательных побочных явлений. Сущность изобретения: изобретение заключается в том, что для предупреждения зачатия у женщин детородного возраста назначают прием мелатонина в дневной дозе

2 - 1000 мг на 70 кг массы тела или композиции, содержащей смесь мелатонина в количестве 2 - 1000 мг и прогестогена в количестве 7,5 - 2500 мг или смесь мелатонина и эстрогена в количестве 2 - 100 мг, или смесь мелатонина, прогестогена и эстрогена по различным схемам. Предлагаются также наборы препаратов в различных комбинациях для предупреждения зачатия у женщин. 11 с. и 19 з.п. ф-лы.

RU 2 114 621 C1

RU 2 114 621 C1



(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 114 621** ⁽¹³⁾ **C1**
(51) Int. Cl.⁶ **A 61 K 31/56, 31/40, 31/405**

RUSSIAN AGENCY
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: 4742272/14, 22.03.1988
(30) Priority: 23.03.1987 US 029229
(46) Date of publication: 10.07.1998
(86) PCT application:
US 88/00971 (22.03.88)

(71) Applicant:
Ehpplajd Medikal Riserch, Ltd. (US)
(72) Inventor: Majkl Kokhen (NL)
(73) Proprietor:
Ehpplajd Medikal Riserch, Ltd. (US)

(54) **COMPOSITIONS AND A METHOD OF CONCEPTION PREVENTION**

(57) Abstract:

FIELD: medicine, gynecology. SUBSTANCE:
for prevention of conception in women of
genital age melatonin at daily dose 2-1 000
mg/70 kg body mass or compositions
containing melatonin mixture at amount 2-1
000 mg and progestogen at amount 7.5-2 500
mg, or a mixture of melatonin and estrogen

at amount 2-100 mg, or a mixture of
melatonin, progestogen and estrogen are
given by different schedule. Invention
proposes preparation sets at different
combination for prevention of conception in
women. EFFECT: enhanced effectiveness of
ovulation suppression, absence of negative
adverse effects. 30 cl

RU 2 114 621 C1

RU 2 114 621 C1

Изобретение касается способа ингибирования овуляции у женщин. Более конкретно изобретение касается способа ингибирования овуляции путем введения ингибирующего овуляцию количества мелатонина. Необязательно мелатонин входит в сочетании с гестагенным и/или эстрогенным средством.

Исследования и усовершенствования в области зачатия у людей сводились к разработке физических и химических барьеров на пути передвижения спермы, таких как вагинальные губки, диафрагмы, внутриматочные устройства и презервативы, а в области пероральных противозачаточных средств - к одному или более стероидным гормонам (Машковский М.Д. Лекарственные средства, ч. 1, М.: Медицина, 1987, с. 594-595). Были разработаны высокоэффективные противозачаточные средства для перорального введения и в настоящее время более пятидесяти миллионов женщин во всем мире используют пероральные противозачаточные средства. Обычно пероральные противозачаточные средства готовят в форме сочетания эстрогена и прогестогена (известен также как прогестин). В некоторых схемах приема лекарственных средств, известных как комбинационные схемы, согласующаяся доза эстрогена и прогестогена вводится ежедневно в течение периода введения. В других схемах приема лекарственного средства, упоминающихся как чередующиеся схемы, количество эстрогена или прогестогена, или обоих увеличивается или уменьшается в течение менструального цикла. Некоторые чередующиеся режимы обеспечивают двухстадийный или двухфазный контроль (патент США N 3969502). Другие схемы обеспечивают трехстадийное или трехфазное сочетание компонентов. (патенты США NN 4628051, 4390531). Третий тип схемы введения лекарства также известен и при нем один или более прогестогенов вводят ежедневно в течение менструального цикла.

Гормоны в перорально вводимых противозачаточных средствах взаимодействуют как на центральную нервную систему, так и на ткани мочеполового тракта, ингибируя репродуктивную функцию. Принципиальной локализацией действия являются гипоталамус и гипофиз, чтобы предотвратить выброс лютеинизирующего гормона (ЛГ) в межменструальном цикле и таким образом предотвратить овуляцию. Базальные концентрации ЛГ и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и уровни эстрадиола и прогестерона плазмы у применяющих пероральные противозачаточные средства подавлены (снижены). По существу эти противозачаточные средства действуют, вызывая изменения уровней гормонов, что имитирует уровни, вызываемые беременностью. Эти обычные пероральные противозачаточные средства принимают минимум 21 день женского цикла, а в некоторых случаях все 28 - 30 дней цикла.

Пероральные противозачаточные средства оказывают также непосредственное воздействие на мочеполовой тракт. Они изменяют структуру и физико-химический состав эндометрии и консистенцию

цервикальной слизи, изменяя таким образом способность матки к имплантации зрелой яйцеклетки.

Было показано, что пероральные противозачаточные средства имеют иные преимущества, чем прекращение беременности. Было показано, что женщины, принимающие пероральные противозачаточные средства в сравнении с не принимающими таковых, имеют меньший риск воспалительных заболеваний органов таза, внематочной беременности, внутризачаточного рака и доброкачественных заболеваний молочной железы. Наиболее существенно то, что противозачаточные средства комбинационного типа ответственны также за снижение случаев рака яичников. Пероральные противозачаточные средства облегчают также течение общих менструальных расстройств, включая нерегулярные менструации, предменструальное напряженное состояние, избыточную потерю крови и спазмы.

Применение традиционных пероральных противозачаточных средств, однако, сопряжено с некоторым риском. Этот риск, который включает более высокий шанс страданий от тромбозов вен, ишемической болезни сердца, цереброваскулярной болезни и гипертонии, которые, по-видимому, в значительной степени обусловлены эстрогенной компонентой (типично этинилэстрадиол или менстранол) в противозачаточном средстве. Опасность заболевания любым из этих состояний, как было найдено, ограничивается прежде всего женщинами в возрасте свыше 35 лет, особенно курящими женщинами старше 35 лет. Женщины, которые принимают эстроген, могут также страдать другими отрицательными побочными эффектами, включая желудочно-кишечные расстройства, тошноту, увеличение массы.

Чтобы исключить отрицательные побочные явления или возможные побочные явления, связанные с пероральными противозачаточными средствами, были разработаны пероральные противозачаточные средства, содержащие только один или более прогестогенов в качестве активного компонента. Эти противозачаточные средства, однако, как было найдено, обычно менее эффективны чем противозачаточные средства, содержащие как эстроген, так и прогестоген. Одним общим побочным явлением, которым страдают женщины, принимающие пероральное противозачаточное средство, которое содержит один прогестоген, является прорыв кровотечения во время менструального цикла.

Ввиду этих недостатков и отрицательных побочных явлений, вызванных применением традиционных пероральных противозачаточных средств, потребовалась разработка новых противозачаточных средств. Таким образом целью настоящего изобретения является разработка способа против зачатия, который был бы высокоэффективным, давал преимущества и устранял отрицательные явления, связанные с используемыми в настоящее время противозачаточными средствами. Целью изобретения является также способ снижения случаев рака молочной железы у женщин.

В соответствии с настоящим изобретением описан способ профилактики зачатия у женщин детородного возраста путем введения мелатонина в дозе, эффективной для предотвращения овуляции. Необязательно мелатонин вводят в сочетании с прогестогеном и/или эстрогеном. В предпочтительном осуществлении противозачаточные средства согласно изобретению вводят в перорально дозированной форме. В соответствии с настоящим изобретением описан также способ профилактики рака молочной железы у женщин путем введения эффективных доз мелатонина.

Мелатонин

(N-ацетил-5-метокситриптамин) является гормоном, который синтезирует и секретирует шишковидное тело. Точная роль этого гормона до настоящего времени еще не определена. Исследования показали, что инъекция мелатонина золотистым сирийским хомякам в определенное специфическое время дня имеет ингибирующее действие на развитие гонад, массу яичек у самцов и на овуляцию у самок.

Самки крыс, инъецированных мелатонином в определенное время дня, показали также ингибирование овуляции. Таким образом было показано, что мелатонин оказывает первичное ингибирующее действие на гонады различных видов грызунов. Аналогичное действие, однако, не наблюдается у других видов млекопитающих, инъецированных мелатонином. Конкретнее введение мелатонина овцам (Kennway, A. J. et al., J. Reproductive Fertifit 73 859, 1951; Reppert S.N. et al., Endari, 104 : 295, 1979) не привело к прямым изменениям их репродуктивной физиологии. Введение экзогенного мелатонина у людей изучали в связи с гипотензией, при которой аномальный ритм мелатонина связан с эндогенной депрессией, в фармакинетических целях (Waldhauser, F., Neuroendocrino logy 39 : 307, 313, 1984), в связи с ритмами засыпания - пробуждения и феноменом "Jet - lag", сопровождающим полеты на реактивных самолетах, связанные с изменением временных поясов.

Изобретение основано на открытии того, что фармакологические дозы мелатонина, вводимые ежедневно женщинам, селективно подавляют нормальную секрецию лютеинизирующего гормона в середине межменструального периода в достаточной мере для предотвращения овуляции. Настоящее изобретение направлено на способ предупреждения зачатия у женщин в репродуктивный период путем введения женщине мелатонина в дозах, эффективных для предупреждения овуляции подавлением выброса лютеинизирующего гормона, который появляется до овуляции и требуется для нее.

Изобретение направлено также на способ профилактики появления рака молочной железы у женщин. Было установлено, что фармакологическое введение мелатонина препятствует образованию 7,12-диметилбензантрацена (ДМБА), вызывавшего аденокарциному у различных видов грызунов. Было также установлено, что женщины с эстрогенными рецепторами, положительными на рак молочной железы,

имеют пониженную ночную концентрацию мелатонина (Tamarkin D. et al., Seince, 216: 1003-1005, 1982). Хотя нет желания быть связанным теорией, но можно полагать, что введение фармакологических доз мелатонина будет препятствовать образованию клеток в ткани молочной железы, которое может появиться в процессе менструального цикла. Теоретически возможно, что это образование, если оно продолжается длительный период времени, может привести к развитию опухоли и что введение мелатонина будет стабилизировать рост клеток так, что будет сбалансированное количество клеток в ткани молочной железы в каждом репродуктивном цикле.

Как использовано в описании, термин мелатонин включает в себе также аналоги мелатонина, которые проявляют ингибирующее действие при введении женщинам. Такие аналоги мелатонина включают 6-фтормелатонин, 5-окситриптамин, 5-метоксииндол и 5- метокситриптамин. Другие такие аналоги мелатонина включают соединения, описанные в патентах США NN 4087444, 4614807, приведенных в библиографической ссылке.

Мелатонин (или аналог мелатонина) вводят ежедневно в дозах, достаточных для подавления у женщин, применяющих мелатонин, нормального выброса лютеинизирующего гормона и предупреждения таким образом овуляции. Вообще мелатонин вводят в количествах, находящихся в пределах 2 - 1000 мг в день на 70 кг массы тела женщин, принимающих мелатонин. Предпочтительно вводить 30 - 500 мг мелатонина ежедневно.

Мелатонин может быть введен каждый день в течение женского цикла. Было установлено, однако, что введение мелатонина только в течение одно-семидневного периода в цикле, который непосредственно предшествует нормальному дню овуляции женщины, достаточно для достижения противозачаточного действия. Овуляция обычно появляется на четырнадцатый день цикла или альтернативно между девятым и семнадцатым днем женского цикла. Этот режим предпочтителен для введения мелатонина. Тип выбранного режима может оказывать влияние на количество вводимого ежедневно мелатонина. Количество, предусмотренное для каждого дневного дозирования, также может варьироваться от выбранного метода введения.

Мелатонин может вводиться женщинам перорально, парентерально или в форме имплантата. Введение наиболее обычно, если мелатонин приготовлен в пероральной дозированной форме, такой как капсулы, таблетки, суспензии или растворы. Предпочтительны капсулы или таблетки. Капсулы могут быть приготовлены смешением соединения с фармацевтически приемлемым носителем и затем наполнением желатиновых капсул смесью в соответствии с традиционной процедурой приготовления лекарственных форм. Альтернативно мелатонин может быть смешан с одной или более смазок, таких как кислота или стеарат магния, улучшающими вкусовые качества веществами, диспергирующими элементами, включающими картофельный крахмал,

альгиновую кислоту, связующими, такими как желатин и кукурузный крахмал, а для приготовления таблеток мелатонин может быть смешан с лактозой, кукурузным крахмалом и сахарозой и затем спрессован в таблетки.

Альтернативно пероральному введению мелатонин может быть введен парентерально или в форме твердого имплантата. Для парентерального введения мелатонин готовят в инъекционных дозах раствора или суспензии гормона в физиологически приемлемом разбавителе с фармацевтическим носителем. Носитель может включать воду или масло и необязательно также содержать поверхностно-активное вещество или другую фармацевтически приемлемую добавку. Подходящие масла включают масла животного, растительного и синтетического происхождения, включая ореховое, соевое, кукурузное, кунжутное, касторовое и минеральное масла. Предпочтительные жидкие носители включают воду, физиологический раствор, водные растворы сахаров и гликоли, такие как полиэтиленгликоль или полипропиленгликоль.

Мелатонин может быть введен также в форме имплантата, который приготовлен так, что обеспечивает длительное освобождение мелатонина. Чтобы приготовить имплантат, нужно спрессовать мелатонин в маленькие цилиндры и поместить их в оболочку из физиологически приемлемого материала, такого как разрушающийся в организме или пористый полимер, в соответствии с традиционной технологией получения трансплантатов.

В предпочтительном осуществлении настоящего изобретения мелатонин вводят в сочетании с прогестогеном. Прогестоген добавляют для индуцирования циклического кровотечения, похожего на циклическое менструальное кровотечение, и получения преимуществ, связанных с введением прогестогенов в традиционных противозачаточных средствах. Любое прогестогенно-активное соединение полезно для использования в качестве прогестогенной компоненты в настоящем изобретении. Подходящие прогестогены включают прогестерон и его производные. В настоящее время предпочтительными прогестогенами являются норэтиндрон (т.е. 19-нор-17 α -этинил-17 β -окси-4-андростен-3-он) и норгестрел (13 β -этил-17 α -этинил-17 β -оксигон-4-ен-3-он). Другие прогестогены включают хлормадион-ацетат (т. е. ацетат 6-хлор-17-оксипрегна-4,6-диен-3,20-диона), норэтинодрел (17 α -этинил-17-оксистер-5(10)-ен), ацетат медроксипрогестерона (17 α -ацетокси-6 α -метил-прегн-4-ен-3,20-дион), мегестрол ацетат (17 α -ацетокси-6-метилпрегна-4,6-диен-3,20-дион), линестренол (17 α -этинил-17 β -окси-эстр-4-ен), хингестрон (3-циклопентилокси-прегна-3,5-диен-20-он), ацетат норэтиндрона (17 β -ацетокси-17 α -этинил-эстр-4-ен-3-он),

ацетат этинодиола (3 β , 17 β -диацетокси-17- α -этинил-эстр-4-ен), диметистерон (17 β -окси-6 α -метил-17-(1 -пропинил)-андрост-4-ен-3-он) и левоноргестрел.

Несколько схем введения являются подходящими для принятия сочетания мелатонина и прогестогена. Например, исходя из 28-дневного цикла, мелатонин и прогестоген могут вводиться в течение 21 дня с последующим введением мелатонина без прогестогена в течение семи дней. Во второй схеме введения лекарства мелатонин и прогестоген вводят в течение 21 дня и затем прекращают введение соединений примерно на семь дней.

В третьей схеме введения лекарства мелатонин вводят примерно в течение 5 - 14 дней с последующим введением прогестогена в течение примерно 7 - 14 дней, чтобы в общей сложности получить около 21 дня. Ни мелатонин, ни прогестоген не вводят в оставшиеся семь дней цикла. Четвертый режим включает введение плацебо в течение первых пяти дней, затем введение мелатонина в течение примерно 3 - 7 дней с последующим введением прогестогена до двадцати одного дня приема лекарств. Опять же ни мелатонин, ни прогестоген не вводят в остальные семь дней цикла.

Еще в одной схеме введения лекарства прогестоген принимают в течение 21 дня. Мелатонин вводят в сочетании с прогестогеном в течение 1 - 7 дней (предпочтительно 3 - 5 дней) межменструального цикла как раз перед нормальным днем овуляции использующей лекарства женщины. По истечении 21 дня прогестоген не вводят в течение примерно семи дней. Как отмечалось выше, традиционные дозы только одного прогестогена в течение 21 - 28 дней не имели эффективного противозачаточного действия. Добавление мелатонина устраняет неэффективность введения одного прогестогена.

Прогестогеновая компонента этих противозачаточных средств обычно вводится в количестве 7,5 - 2500 мкг в день, предпочтительно в пределах 7,5 - 600 мкг в день. Наиболее предпочтительно вводить прогестоген в количестве 7,5 - 250 мкг в день. Фактическое количество прогестогена, вводимое в каждой дневной дозе, будет зависеть от конкретно выбранного прогестогена, его относительной эффективности и выбранного способа введения. Например, с меньшими количествами более активного прогестогена можно достигнуть такого же результата, что и с большими количествами менее активного прогестогена. Как отмечалось выше, количество прогестогена может также варьироваться в зависимости от образа введения, при этом обычно требуются более низкие дозы при введении имплантата или при внутривенной инъекции, чем при пероральном введении.

В любой из указанных выше схем введения лекарства в те дни, когда вводят мелатонин и прогестоген, оба активных компонента обычно смешивают и вводят совместно, хотя они могут быть введены также и раздельно.

В альтернативном осуществлении

настоящего изобретения в любую схему введения мелатонина или мелатонина и прогестогена может быть добавлено небольшое количество эстрогена. Эстроген может быть добавлен, если желают, для стабилизации мелатонина путем предотвращения скрытой овуляции, которая может произойти, если мелатонин вводят в отсутствие эстрогена. Любой традиционный эстроген может быть применен в качестве подходящей компоненты противозачаточных композиций согласно настоящему изобретению. Предпочтительным эстрогеном в настоящее время являются следующие соединения: этинилэстрадиол (т.е.

17 α -этинил-3,17 β -диоксиэстра-1,3,5(10)-триен) и местранол (17 α -этинил-17 β -окси-3-метоксиэстра-1,3,5(10)-триен). Другие подходящие эстрогены включают эстрадиол (3,17 β -диоксиэстра-1,3,5(10)-триен, эстриол (3,16 α , 17 β - триоксиэстра-1,3,5(10)-триен), эстрон (3-оксиэстра-1,3,5(10)-триен-17-он), диэтилстильбестрол, хинэстрадиол (3-циклопентилокси-16 α , 17 β -диоксиэстра-1,3,5(10)-триен) и эстрон сульфат. Эстроген может вводиться ежедневно в течение 21 дня из 28-дневного цикла при любой схеме введения лекарства, описанной выше, но его предпочтительно вводить перед нормальным днем овуляции. Вообще эстроген вводят в количестве 2 - 100 мкг в день и предпочтительно в пределах 10 - 50 мкг в день. Как и с прогестогеном, фактическое количество используемого эстрогена в дневной дозе будет зависеть от конкретного выбранного эстрогена и его относительной активности. Этинилэстрадиол, например, обладает вдвое более высокой активностью в сравнении с местранолом. Ввиду отрицательных побочных явлений, вызываемых эстрогеном, желательно применять минимальные количества эстрогена, необходимые для стабилизации используемого мелатонина. Эстроген может быть смешан с мелатонином и/или прогестогеном в любой из схем введения лекарства, упомянутых выше. В альтернативной схеме эстроген вводят в начале женского цикла в течение примерно 5 - 13 дней с последующим введением мелатонина в течение 1 - 7 дней (предпочтительно 3-5 дней) до нормального дня овуляции, затем вводят прогестоген в течение примерно 21 дня курса лечения.

В другом осуществлении настоящего изобретения мелатонин могут вводить как "morning after" пиллюлю либо как таковой, или в сочетании с эстрогеном и/или прогестогеном. В этом осуществлении мелатонин вводят в дневной дозе около 100 мг и до 10000 мг, предпочтительно в дозе по меньшей мере 2000 мг в течение 1 - 5 дней посткоитусового периода. Если мелатонин вводят в сочетании с прогестогеном и/или эстрогеном, то прогестоген вводят в ежедневном количестве в пределах 10 - 20 мг и эстроген вводят в ежедневной дозе в пределах 2,5 - 25 мг.

В предпочтительном осуществлении этого изобретения противозачаточные средства согласно изобретению вводят в пероральной дозированной форме, предпочтительно в форме пиллюль или капсулы, они могут быть

упакованы любым образом, пригодным для быстрого получения и использования. Предпочтительно они упакованы в форме фармацевтического комплекта или упаковки, в которых находятся дневные единичные дозированные формы или упорядочены в чередующейся последовательности, позволяющей принимающей лекарства женщине брать соответствующую дозированную форму в соответствующее время ее репродуктивного цикла. Подходящие комплекты или упаковки включают набор пластиковых пузырьков, содержащих отдельные пиллюли либо 21 или 28 пиллюль в зависимости от выбранной схемы введения лекарства, в оболочке из гибкого пластика. Пузырьки заклеены в пластиковую оболочку, которую можно нарушить и освободить пиллюлю при сдавливании пузырька. В первый день приема лекарств, который обычно является первым днем после прекращения кровотечения от последнего менструального периода, первую пиллюлю из последовательности, содержит ли она противозачаточное средство или плацебо, удаляют из своей индивидуальной упаковки и принимают. Следующую пиллюлю в последовательности берут на другой день и так продолжается до тех пор, пока не опустеет расфасовка. Следующую фасовку начинают на седьмой день следующего женского цикла. Соответствующие разъяснения и инструкции могут быть приложены к расфасованному комплекту для руководства и указаний пользователя по обращению с пероральными противозачаточными средствами.

Как отмечалось выше, было также установлено, что введение мелатонина в количествах, принимаемых в описанных выше схемах, может быть эффективным для профилактики рака молочной железы. Это открытие представляет важное преимущество для женщин в деторождаемом возрасте, которые принимают мелатонин или композиции согласно изобретению, содержащие мелатонин в качестве противозачаточного средства. В дополнение мелатонин и содержащие мелатонин композиции могут вводиться постклимактерическим женщинам как способ предотвращения рака молочной железы. Мелатонин желателен вводить постклимактерическим женщинам в дневной дозе 2 - 1000 мг, как описано выше. Прогестоген и/или эстроген могут быть совмещены с мелатонином и введены в количествах и по схемам, описанным выше, для предотвращения появления рака молочной железы.

Пример 1. Противозачаточную эффективность мелатонина изучали на больной, инициалы которой S.B., родилась 21 сентября 1950 года. У этой больной наблюдались нормальные предовуляторные колебания лютеинизирующего гормона и пик фолликулостимулирующего гормона, сопровождаемый постовуляторным возрастанием прогестерона.

В каждом из трех циклов пациентка получала внутривенно 300 мг мелатонина в физиологическом растворе глюкозы в солевом растворе от девятого дня ее цикла в течение шести последующих дней.

Данные показывают три цикла, в которых

введение мелатонина приводит к подавлению нормального преовуляторного выброса лютеинизирующего гормона у больной. Эти данные свидетельствуют также о том, что имеет место минимальное подавление фолликулостимулирующего гормона и преовуляторного эстрадиола и существенное снижение уровней прогестерона. Подавление лютеинизирующего гормона является достаточным показанием того, что у больной отсутствовала овуляция в любом из трех месяцев, в которых вводили мелатонин.

Пример 2. Концентрация лютеинизирующего гормона, фолликулостимулирующего гормона, прогестерона и эстрадиола в плазме больной измеряли ежедневно в течение трех менструальных циклов. Определяли среднюю концентрацию каждого гормона для каждого дня цикла. Средняя концентрация пика лютеинизирующего гормона больной составляла 295 нг/мл и средняя концентрация пика фолликулостимулирующего гормона равнялась 410 нг/мл. Средний уровень прогестерона в пике фазы ее цикла составлял 14,5 нг/мл и средняя концентрация пика эстрадиола равна 0,6 нг/мл. Пик лютеинизирующего гормона больной появлялся на пятнадцатый день ее цикла.

Больной вводили внутривенную инъекцию 500 мг мелатонина, в глюкозе в физиологическом растворе каждый день от 7 до 12 дня ее цикла. Концентрацию четырех гормонов в плазме больной измеряли на протяжении этого цикла, как и раньше. Введение мелатонина, как было установлено, влияет на концентрации гормонов следующим образом: пиковая концентрация лютеинизирующего гормона в плазме равнялась 110 нг/мл; фолликулостимулирующего гормона - 295 нг/мл; эстрадиола - 0,4 нг/мл и прогестерона - 0,3 нг/мл.

Эти данные указывают на то, что у больной не наступила овуляция в течение этого цикла; исследования показали, что пиковая концентрация лютеинизирующего гормона по меньшей мере 250 нг/мл необходима для появления овуляции.

Пример 3. Женщина с нормальным менструальным циклом 28 дней с 3-5 днями умеренного менструального кровотечения (\pm 50 мл потеря крови) получала внутривенные инъекции 350 мг мелатонина в глюкозе в физиологическом растворе в течение семи последовательных дней, начиная на 8-й день ее цикла. В 14 - 28 дни своего цикла она получала перорально 0,75 мг норэтиндрона в день. Концентрации лютеинизирующего гормона, фолликулостимулирующего гормона, прогестерона и эстрадиола в крови измеряли ежедневно на протяжении ее цикла. Овуляция не наступила в течение этого цикла (пиковая концентрация лютеинизирующего гормона в плазме составляла 115 нг/мл). Наблюдалась минимальная потеря крови, составляющая \pm 15 мл.

Пример 4. Женщина с нормальным менструальным циклом 30 дней (на двенадцатый день овуляции) получала внутривенные инъекции 200 мг мелатонина в глюкозе в физиологическом растворе каждые 7 - 10 дней своего цикла. Овуляция не

наступила в этом цикле, хотя уровень лютеинизирующего гормона в крови, как было установлено, не был однородно подавлен, а скорее колебался между 50 и 180 нг в течение цикла.

Концентрация фолликулостимулирующего гормона в плазме в течение этого цикла была нормальной для нее, прогестерон был несколько подавлен, а концентрация эстрадиола в плазме на протяжении цикла была нормальной.

Пример 5. При клиническом изучении пяти женщинам вводили мелатонин в желатиновых капсулах. Мелатонин вводили в дневной дозе, находящейся в пределах 30 - 1000 мг. Предварительная оценка показывает удовлетворительное усвоение мелатонина из желудочно-кишечного тракта без отрицательных побочных явлений (таких как понос или рвота).

Формула изобретения:

1. Способ предупреждения зачатия у женщин детородного возраста, включающий введение гормональных препаратов в дозе, достаточной для предотвращения овуляции, отличающийся тем, что в качестве гормонального препарата вводят мелатонин в дневной дозе 2 - 1000 мг на 70 кг массы тела женщины, преимущественно в дозе 30 - 500 мг на 70 кг массы тела.

2. Способ по п.1, отличающийся тем, что мелатонин вводят в сочетании с прогестогеном, причем ежедневная доза мелатонина составляет 2 - 1000 мг на 70 кг массы и ежедневная доза прогестогена составляет 7,5 - 2500,0 мкг на 70 кг массы женщины, и прогестоген выбирают из группы, включающей норэтидрон, норгестрел, хлормадинон-ацетат, норэтинодрел, медроксипрогестерон ацетат, ацетат мегестрола, линестренол, хингестрон, ацетат норэтиндрона, ацетат этинодиола, левоноргестрел и диметилстерон.

3. Способ по п.2, отличающийся тем, что включает введение ежедневно в течение примерно 21 дня комбинации мелатонина и прогестогена с последующим введением в течение примерно 7 дней ежедневно мелатонина без прогестогена.

4. Способ по п.2, отличающийся тем, что ежедневно вводят примерно около 21 дня сочетание мелатонина и прогестогена и в течение последующих 7 дней не вводят ни мелатонин, ни прогестоген.

5. Способ по п. 2, отличающийся тем, что включает ежедневное введение мелатонина в течение 5 - 14 дней с последующим ежедневным введением прогестогена в течение 7 - 14 дней с общим временем введения 21 день с последующей отменой введения препаратов в течение 7 дней.

6. Способ по п. 2, отличающийся тем, что включает введение плацебо ежедневно в течение примерно 5 дней, введение мелатонина следующие 3 - 7 дней и введение прогестогена в течение примерно 9 - 13 дней до общего периода введения около 21 дня с последующими примерно 7 днями, в течение которых ни мелатонин, ни прогестоген не вводят.

7. Способ по п.2, отличающийся тем, что включает введение прогестогена в течение 1 - 7 дней, предшествующих нормальному дню овуляции женщины.

8. Способ по п.1, отличающийся тем, что мелатонин вводят в сочетании с эстрагеном,

причем ежедневная доза мелатонина составляет 2 - 1000 мг на 70 кг массы тела больной, и эстраген выбирают из группы, включающей этинилэстрадиол, местранол, эстрадиол, эстрон, эстриол, диэтилstilбестрол, хинэстрадиол и сульфат эстрона.

9. Способ по п.8, отличающийся тем, что ежедневная доза мелатонина составляет 30 - 500 мг на 70 кг массы тела и дневная доза эстрагена составляет 10 - до 50 мкг на 70 кг массы тела.

10. Способ по п.8, отличающийся тем, что мелатонин и прогестоген вводят в сочетании с эстрагеном, причем ежедневная доза мелатонина составляет 2 - 1000 мг на 70 кг массы тела больной, и эстраген выбирают из группы, включающей этинилэстрадиол, местранол, эстрадиол, эстрон, эстриол, диэтилstilбестрол и сульфат эстрона.

11. Способ по п.10, отличающийся тем, что включает введение эстрагена примерно 5 - 13 дней с последующим введением мелатонина в течение 1 - 7 дней до нормального дня овуляции женщины и последующим ежедневным введением прогестогена в течение общего периода введения примерно 21 день.

12. Способ по п.10, отличающийся тем, что дневная доза мелатонина составляет от около 2 до 1000 мг на 70 кг массы, дневная доза прогестогена составляет 7,5 - 2500,0 мкг на 70 кг массы и дневная доза эстрагена - 2 - 100 мкг на 70 кг массы тела.

13. Способ по пп. 1, 2, 8 и 10, отличающийся тем, что способ введения пероральный.

14. Способ по пп.1, 2, 8 и 10, отличающийся тем, что препараты вводят внутривенно в физиологически пригодном носителе.

15. Способ по пп.1, 2, 8 и 10, отличающийся тем, что препараты вводят в форме имплантата.

16. Способ по пп.1, 2, 8 и 10, отличающийся тем, что используют аналог мелатонина, обладающий ингибирующим овуляцию действием, вместо мелатонина.

17. Композиция для предупреждения зачатия у женщин детородного возраста, содержащая гормональные препараты, отличающаяся тем, что в качестве гормональных препаратов она содержит смесь мелатонина в количестве около 2 - 1000 мг и прогестогена в количестве 7,5 - 2500,0 мг, при этом прогестоген может быть представлен норэтиндрон, норгестрелом, хормадинон-ацетатом, ацетатом мегестрола, линестренолом, хингестроном, ацетатом норэтиндрона, ацетатом этинодиола, левоноргестрелом и диметистероном.

18. Композиция для предупреждения зачатия у женщин детородного возраста, содержащая гормональные препараты, отличающаяся тем, что в качестве гормональных препаратов она содержит смесь мелатонина в количестве 2 - 1000 мг и эстрагена в количестве 2 - 100 мг, при этом эстраген может быть представлен этинилэстрадиолом, местранолом, эстрадиолом, эстроном, эстриолом, диэтилstilбестролом, хинэстрадиолом и сульфатом эстрона.

19. Композиция для предупреждения зачатия у женщин детородного возраста,

содержащая гормональные препараты, отличающаяся тем, что в качестве гормональных препаратов она содержит смесь мелатонина в количестве 2 - 1000 мг, прогестогена в количестве 7,5 - 2500,0 мг и эстрагена в количестве 2 - 100 мг, при этом прогестоген может быть предоставлен норэтиндрон, норгестрелом, хормадинон-ацетатом, ацетатом мегестрола, линестренолом, хингестроном, ацетатом норэтиндрона, ацетатом этинодиола, левоноргестрела и диметистерона, а эстраген - этинилэстрадиолом, местранолом, эстрадиолом, эстроном, эстриолом, диэтилstilбестролом, хинэстрадиолом и сульфатом эстрона.

20. Пероральный противозачаточный набор, содержащий примерно 21 дневную дозу противозачаточного эффективного сочетания мелатонина и прогестогена и примерно 7 дневных доз противозачаточного эффективного количества мелатонина.

21. Пероральный противозачаточный набор, содержащий около 21 дневной дозы противозачаточного эффективного сочетания мелатонина и прогестогена.

22. Пероральный противозачаточный набор, содержащий примерно 5 - 14 дневных доз противозачаточного эффективного количества мелатонина и примерно 7 - 14 дневных доз противозачаточного эффективного количества прогестогена, в котором предусмотрена в общей сложности примерно 21 дневная доза.

23. Пероральный противозачаточный набор, содержащий примерно 5 дневных доз плацебо, примерно 3- 7 дневных доз противозачаточного эффективного количества мелатонина и 9 - 12 дневных доз противозачаточного эффективного количества прогестогена, при этом предусмотрено около 21 дневной дозы.

24. Пероральный противозачаточный набор для женщин, содержащий примерно 21 - 28 дневных доз примерно 7,5 - 2500,0 мкг прогестогена и около 1 - 7 дневных доз противозачаточного эффективного количества мелатонина, при этом мелатонин вводят параллельно с прогестогеном на протяжении дней, непосредственно предшествующих нормальному дню овуляции женщины.

25. Пероральный противозачаточный набор для женщин, содержащий примерно 5 - 13 дневных доз эстрагена, около 1 - 7 дневных доз мелатонина и примерно 6 - 15 дневных доз прогестогена, в котором предусмотрено в общей сложности около 21 дневной дозы, при этом дневные дозы эстрагена принимают, начиная с первого дня периода введения, с последующим приемом дневных доз мелатонина и затем дневных доз прогестогена, причем эстраген, мелатонин и прогестоген предусмотрены в противозачаточном эффективном сочетании.

26. Пероральный дозированный набор, включающий 1 - 5 дневных доз примерно 1000 - 20000 мг мелатонина.

27. Набор по п.26, отличающийся тем, что содержит 1 - 5 дневных доз примерно 5000 - 10000 мг мелатонина.

28. Набор по п.26 или 27, отличающийся тем, что далее содержит прогестоген.

29. Набор по п.26 или 27, отличающийся тем, что далее содержит эстраген.

30. Композиция по пп. 17 - 19, отличающаяся тем, что вместо мелатонина

используют аналог мелатонина, обладающий ингибирующей овуляцию активностью.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

RU 2 1 1 4 6 2 1 C 1

RU ? 1 1 4 6 2 1 C 1